Ueber die

arasitäre Theorie

in der

Aetiologie der Krebse.

Von

E. v. Leyden.

Vortrag,

gehalten in der Berliner medizinischen Gesellschaft am 8. März 1905.

Mit einer lithographischen Tafel.

Berlin 1905.
Verlag von August Hirschwald.
N.W. Unter den Linden 68.

Ueber die

arasitäre Theorie

in der

Aetiologie der Krebse.

Von

E. v. Leyden.

Vortrag,

gehalten in der Berliner medizinischen Gesellschaft am 8. März 1905.

Mit einer lithographischen Tafel.

Berlin 1905.

Verlag von August Hirschwald.

N.W. Unter den Linden 68.

Sonder-Abdruck aus der Berliner klinischen Wochenschrift, 1905, No.

M. H.! Wenn ich den Mut habe, nach den Vorträgen von so hervorragenden pathologischen Anatomen und der Darstellung, welche sie uns von dem Wesen des Krebses gegeben haben, hier vor Ihnen zu sprechen und zugleich zu erklären, dass ich ein entschiedener Vertreter der parasitären Theorie des Krebses bin, so finde ich die Berechtigung dazu erstens in meiner mehrjährigen intensiven Beschäftigung mit dem Gegenstande und zweitens möchte ich auch die Meinung vertreten, dass das Problem des Krebses doch nicht allein vom Standpunkt der pathologischen Anatomie zu beurteilen ist, sondern dass auch der Arzt und Kliniker das Recht und die Pflicht hat, mitzuarbeiten und mitzusprechen.

Der Krebs ist eine Krankheit, deren Wesen in seiner ganzen charakteristischen und schweren Bedeutung, der Furchtbarkeit seiner Symptome und seines Verlaufes den Aerzten leider häufig entgegentritt und in jedem Falle den tiefsten Eindruck macht. Ausgezeichnete Aerzte haben von jeher ihre Eindrücke und ihre Urteile über den Krebs in Schriften und Vorträgen niedergelegt. Schon die Aerzte des Altertums haben den Krebs für eine ansteckende Krankheit gehalten, was wir jetzt eine Infektionskrankheit nennen, übertragbar von Menschen auf Menschen. Diese Anschauung wurde festgehalten bis in die neueste Zeit. Ich will mich nur auf zwei der berühmtesten Aerzte und genialsten Beobachter berufen, Sir Thomas Sydenham in England und van Swieten (Wien), welche den Krebs als einen Parasiten angesprochen und ihn mit den Schwämmen der Bäume verglichen haben. Diese Anschauung wurde von den Aerzten beibehalten.

Noch in dem Preussischen Sanitäts-Regulativ von 1797 ist der Krebs als eine ansteckende Krankheit behandelt worden.

Damals und bis in die neuere Zeit wurde der Krebs und die Krebsgeschwulst als etwas dem Körper ganz Fremdes betrachtet; erst die Histologie und die mikroskopische Anatomie der neueren Zeit hat hier eine grosse Wandlung hervorgebracht. Schon Johannes Müller gab an, dass die Zellen, welche den Krebs bilden, dieselben sind, welche auch sonst im Körper vorkommen; danach folgte die glänzende Durchführung dieser Tatsachen durch R. Virchow und seine hervorragendsten Schüler bis in die Neuzeit. Das wird gewiss niemand leugnen wollen, dass die Histologie des Krebses durch die pathologischen Anatomien in fruchtbarster Weise gefördert und auf ihre jetzige Sicherheit und Höhe gebracht worden ist. Allein die Krebskrankheit mit ihren Schrecken ist hiermit noch nicht erklärt. Wenn ich mir das klinische Bild vergegenwärtige, wenn ich mir einen Krebskranken in der Erinnerung vorstelle, welcher bis vor kurzem gesund und kräftig war und nun zu mir kommt mit schweren Klagen und blassem Gesicht, und wenn nun die Untersuchung ergibt, dass der Kranke eine relativ kleine, harte Krebsgeschwulst hat, alsdann weiss ich, soweit meine Diagnose richtig war, dass ich einen Menschen vor mir habe, dessen Tage gezählt sind: „Haeret lateri letalis arundo"; ich sehe den Patienten langsam dahinsiechen; er wird von der Krankheit aufgezehrt. Die Krankheit vergrössert sich und wächst vollständig nach der Art eines Parasiten. Ich habe in den Verhandlungen der Pathologischen Gesellschaft einen Fall gelesen, der übrigens keineswegs allein dasteht, von einem Knaben von 13 Jahren, welcher an einem Carcinom des Colon gelitten hat und daran gestorben ist. Der jugendliche, lebensfrische, 13jährige Jüngling wird von der bösartigen Krankheit hingerafft und aufgezehrt wie von einem Parasiten. Und wiederum, wenn ich eine Frau betrachte, die eine grosse Uterusgeschwulst hat, ein Myofibrom von beträchtlicher Grösse, welche die grössten Carcinome übertrifft, jene Frau ist bis auf die mechanische Behinderung gesund, munter, kräftig; wenn jedoch das kleinste Carcinom uteri bei einer Frau besteht, so sehen wir sie alsbald elend und blass werden, sie wird schwach, kachektisch, aufgezehrt und geht in absehbarer Zeit zugrunde.

Hier sehen wir einen evidenten Unterschied zwischen beiden Geschwulstarten, und wir können nicht umhin, für die bösartige

Geschwülste, einen parasitären Ursprung vorauszusetzen. Können wir unter solchen Umständen befriedigt sein mit dem Resultat, welches uns die pathologische Anatomie der Krebse vorführt? Ich für mein Teil habe nach meinen ärztlichen Erfahrungen und biologischen Begriffen allerdings „das logische Bedürfnis, den Krebs als eine parasitäre Krankheit anzusprechen". Ich kann es nicht erfassen, wie die normalen Zellen des epithelialen Gewebes den Körper, der sie hervorgebracht hat, aufzehren und vernichten können, es sei denn, dass irgend ein böser Geist in ihnen selbst Platz genommen und ihre ganze Natur verändert hätte.

Gehen wir zunächst auf die Frage ein: Wie entsteht der Krebs? so ist dieselbe bis in die neueste Zeit sehr verschieden beantwortet worden.

Herr von Hansemann nimmt verschiedene Ursachen an und führt als ein Beispiel die traumatische Aetiologie der Carcinome an. Beobachtungen, nach denen sich bei einem Menschen infolge eines Trauma Carcinom oder Sarkom entwickelt, sind nicht so selten und sind genügend als tatsächlich festgestellt. Allein ich würde nicht annehmen, dass der Krebs ohne weiteres nach Erschütterungen oder Verletzungen entsteht, sondern wir ziehen die Analogie mehrerer und zwar bakterieller Krankheiten herbei, welche ebenfalls nach Trauma entstehen. Für diese wird allgemein angenommen, dass die schuldigen Bakterien bereits im Körper ruhten und durch das Trauma in Bewegung gesetzt, zur Entwicklung kamen. Analog ist die traumatische Entstehung des Krebses: wir können sie gar nicht anders verstehen, als dass der Keim (Parasit) des Krebses bereits im Körper schlummerte und, durch das Trauma zur Ansiedelung und Entwicklung angeregt wurde. Die traumatische Entstehung des Krebses fällt für die parasitäre Theorie als ein wichtiges Moment in die Wagschale.

Auch andere Anschauungen über die Aetiologie des Krebses, welche früher aufgestellt wurden, müssen heute zurückgewiesen werden; so die Entstehung bei älteren Leuten gleichsam aus den alternden Körperzellen, ebenso die Erblichkeit, desgl. die Cohnheim'sche Theorie. Diese und ähnliche Einflüse will ich keineswegs von der Aetiologie ganz ausschliessen, sie können ebenso wie das Trauma als Ursachen zweiten Ranges betrachtet werden, welche die Entwicklung des Carcinoms begünstigen, allein als bestimmende Ursache einer so einheitlichen, durch

ganz besondere Zeichen charakteristischen Krankheit, kann eben nur eine einzige Ursache Geltung haben.

Wir müssen es heutzutage als festgestellt annehmen, dass der Krebs lokal entsteht. An einer relativ kleinen Stelle eines epithelhaltigen Gewebes der Organe bemerken wir einen kleinen Knoten bei sonst völlig intakter Gesundheit. Wenn dieser Knoten bemerkt wird, ist er wahrscheinlich auch schon seit längerer Zeit vorhanden und nun wächst er unter unseren Augen unaufhaltsam.

Wie und wodurch entsteht dieser erste Anfang? Die Antwort auf diese Frage ist auch heute noch eins der schwierigsten Probleme. Von verschiedenen Autoren ist nicht ohne Grund die Tatsache hervorgehoben, dass die Ursache des Krebses von aussen in den Körper eindringt; denn die Stellen am Körper, an welchen das Carcinom sich am häufigsten entwickelt, sind solche Stellen, welche den äusseren Ursachen relativ leicht zugänglich sind. Der grösste Teil der Carcinome — ich will gleich bemerken, dass ich hier wesentlich von den Carcinomen spreche und die anderen malignen Geschwülste nicht in meine spezielle Betrachtung ziehe — entwickelt sich an denjenigen Stellen welche von aussen zugänglich sind: wie das Gesicht, die Lippen die Zunge, der Rachen, der Kehlkopf, die Lunge, der Magen der ganze Darm, ferner die Geschlechtsteile, männliche und weibliche, auch kann ich die Atmungsorgane noch hinzufügen. Innere Entstehungen des primären Krebses, entfernt von diesen Plätzen wie Nieren, Milz, Gehirn, sind viel seltener.

Zweitens ist der *Verbreitung* des Krebses im Tierreich zu gedenken. Der Krebs ist hauptsächlich unter den Menschen verbreitet, aber er kommt auch als echter Krebs bei den Tieren vor, namentlich in den letzten Jahren ist sein Vorkommen bei einer grossen Anzahl von Tieren, sogar bei Fischen und Amphibien, erwiesen worden. Dagegen ist der sog. Pflanzenkrebs etwas ganz anderes als der Tier- und Menschenkrebs. Die grosse Mehrzahl dieser Tier-Krebsfälle befällt Haustiere, die mit dem Menschen in vielfacher Verbindung stehen. Ja, man kann noch weiter gehen und sagen: ein grosser Teil der Tiere welche mit Krebs behaftet sind, sind in der Nähe von Krankenhäusern oder Pathologischen Instituten gefunden worden. Zu nennen sind hier die Krebsfälle bei Ratten, Katzen, Hunden Pferden, Ochsen, während dagegen von Wild keine sicheren Fälle von Krebskrankheit bekannt geworden sind.

Was die *geographische* Verbreitung des Krebses be-

trifft, so ist hervorzuheben, dass im höchsten Norden und im Süden nahe dem Aequator der Krebs entweder gar nicht oder doch nur selten vorkommt; vielmehr erstreckt sich das Vorkommen des Krebses auf die mittleren Zonen der Erde, wo auch die Bevölkerung am dichtesten ist. Auch Rassenverschiedenheiten sind hervorgehoben worden. Die Neger in Afrika sind im wesentlichen als frei von Carcinom angesehen: soviel ist in sehr ernsten englischen ärztlichen Schriften festgestellt; aber ebenso ist festgestellt, dass die Neger in Amerika nicht mehr frei von Carcinom sind, dass sie den Krebs mindestens ebenso häufig haben wie die weisse Rasse. Wir entnehmen hieraus, dass der Verkehr mit anderen Menschen die Verbreitung des Carcinoms begünstigt.

Ich komme nun auf die Frage, wie das Carcinom beim Menschen entsteht. Wenn die Entstehung des Krebses aus inneren Ursachen zurückgewiesen werden muss, so fragt es sich, ob nicht etwa eine Art Ansteckung (Uebertragung) stattfindet. Man hat Uebertragung des Krebses durch Wasser, Pflanzen, Insekten und andere Tiere angenommen. Hierfür bestehen keine maassgebenden Beobachtungen. Dagegen ist die Frage, ob der Krebs durch Uebertragung von Mensch auf Mensch entstehen kann, von der grössten Bedeutung.

Die Aerzte sind zu einem nicht unerheblichen Teile Anhänger der Uebertragung. Fälle des Cancer à deux sind in der Literatur mehrfach aufgeführt und von Herrn Dr. Behla bearbeitet. Beobachtungen von gleichzeitiger oder nacheinander folgender Uebertragung der Krebskrankheit von Mann auf Frau, ja auch auf die Kinder, die noch im Hause sind, werden berichtet. Allein nur wenige Fälle sind sichergestellt. Bei meinen Unterhaltungen im Verkehr mit Kollegen haben mir eine ziemlich grosse Anzahl derselben gesagt, sie hätten sichere Fälle von Ansteckung des Krebses von Mann auf Frau usw. in ihrer Praxis beobachtet. Ich habe die Herren gebeten, mir die einzelnen Beobachtungen schriftlich mitzuteilen. Ich habe aber nichts bekommen und möchte an dieser Stelle die anwesenden Herren Kollegen dringend bitten, mir ihre einschlägigen Erfahrungen mitzuteilen und damit zur Lösung einer der wichtigsten Fragen in der Pathologie des Carcinoms beizutragen. Dass solche Uebertragungen nicht so ganz von der Hand zu weisen sein dürften, geht ja schon aus der Häufigkeit der Mitteilungen hervor und aus der Verbreitung der Anschauung von der Uebertragung eines Krebses.

Dass der Krebs nicht eine erbliche Krankheit in dem Sinne ist, dass die Kinder damit geboren werden, ist ebenso sicher wie bei der Tuberkulose. Es sind zwar äusserst seltene Fälle bekannt von Kindern, die, glaube ich, mit Sarkomen geboren sind, auch einmal vielleicht mit Krebs, ebenso wie Fälle bekannt sind, dass Kinder mit grossen Tuberkeln geboren sind. Aber im grossen und ganzen wird darüber kein Zweifel sein, dass das Carcinom später erworben wird und dass in der Regel nur eine Uebertragung der Disposition möglich ist.

Zu erwähnen sind hier noch die Epidemien von Krebskrankheit, über welche öfters berichtet wurde. Epidemien von Krebs sind von v. Hansemann vollständig zurückgewiesen. Ich gebe zu, dass eine ganz genaue Prüfung der Fakta noch nicht vorliegt, aber ich glaube auch nicht, dass es ohne weiteres richtig ist, diese Angaben, welche sich in sehr vielen Büchern in einer grossen Anzahl finden, vollständig von der Hand zu weisen. Sie müssen geprüft werden, denn alle diese Dinge sprechen doch ganz entschieden dafür, dass die Uebertragung des Krebses nicht unwahrscheinlich ist.

Die weitere wissenschaftliche Prüfung von dem Wesen des Krebses fällt dem Experiment zu. Solche Experimente sind schon seit geraumer Zeit vereinzelt angestellt, in den letzten Jahren in viel grösserer Anzahl und mit fester Methode.

Hierher gehören auch Beobachtungen, welche den Wert von Experimenten haben und zugleich als der einzige und sichere Weg erscheinen, um Uebertragungen bei Menschen zu konstatieren. Ein Fall, der jedenfalls sehr interessant ist, ist die Beobachtung, welche Herr v. Bergmann vor einigen Jahren mitgeteilt und in der medizinischen Gesellschaft vor Jahren vorgestellt hat. Es war ein Fall von Lippenkrebs an der Unterlippe, welcher eine Zeitlang bestanden hat, worauf an der entsprechenden Stelle der Oberlippe ebenfalls das Cancroid sich entwickelte.

Ferner ist tatsächlich festgestellt, dass die Stichkanäle, welche früher bei Krebsen gebraucht wurden, leicht und verhältnismässig häufig nach längerer Zeit eine carcinöse Eruption zeigen. Es gibt auch Uebertragungen des Krebses von einer Wand der Scheide auf die andere.

Ich will nunmehr auf die Uebertragungsversuche näher eingehen. Solche sind schon vor geraumer Zeit angestellt. U. a. machte v. Langenbeck Einspritzungen krebsiger Massen in die Lungen von Hunden ohne positiv er-

wiesenen Erfolg. Ein lebhaftes Interesse erregten die von Dr. Hanau (Zürich) angestellten, von Erfolg begleiteten Versuche (1886). Dr. H. hatte im pathologischen Institut zu Zürich eine Ratte gefangen, welche mit einer sarkomatösen Geschwulst behaftet war. Stücke hiervon wurden auf eine andere Ratte übergeimpft und zwar mit Erfolg. Das Resultat dieser Experimente ist zuerst auf dem Kongress für Medizin (Wiesbaden) vorgetragen und vielfach besprochen worden; es wurde auch in der Berliner medizinischen Gesellschaft besprochen, wenn ich nicht irre, in derselben Sitzung, wo Herr v. Bergmann seine oben berichteten Beobachtungen von Lippenkrebs mitteilte. Hieran schlossen sich Mitteilungen von dem bekannten Chirurgen Dr. Hahn in Berlin. Dieser hatte sich veranlasst gesehen, an einer Carcinomkranken — wenn ich nicht irre, war es Mammacarcinom — eine kleine unschädliche Uebertragung vorzunehmen. Er sah sich dazu bewogen, als die Patientin durchaus eine Operation zu ihrer Rettung verlangte und eine direkte Radikaloperation nicht mehr auszuführen war. Er transplantierte ein Stückchen von der carcinomatösen Substanz der Haut auf eine andere Hautstelle und das ausgeschnittene Stückchen Haut auf das Carcinom. Nach Monaten war dieses Hautstück von Carcinom durchsetzt und das andere Carcinomstück auf der transplantierten Stelle hatte auf die Umgebung übergegriffen. Diese Versuche wurden nun ebenso wie die von Hanau nicht als Infektionen anerkannt, sondern Virchow bezeichnete sie mit dem Ausdruck der Transplantation. Dieser Ausdruck der Transplantation ist nun in die ganze Krebsdebatte bezüglich der Uebertragung hinein verflochten und, wie Sie gehört haben, auch von unseren Herren Pathologen angewandt. Nun, ich habe bereits an anderer Stelle erklärt, und das ist meine Meinung auch heute, dass eine prinzipielle Scheidung von Transplantation und Infektion in diesem Sinne nicht gemacht werden kann. Transplantation ist weiter nichts als die Uebertragung eines Stückchen Körpersubstanz von einem Individuum auf ein anderes. Ich sage, wenn ein solches transplantiertes Stück auf dem neuen Körper fortlebt und bleibt was es ist, resp. in sich etwas verkleinert oder vergrössert, ohne seinen Charakter zu ändern, so ist das eben eine einfache Transplantation. Wenn aber das transplantierte Stück auf dem anderen Individuum fortbesteht und wächst und eine Krankheit überträgt, welche progressiv vorwärts schreitet und schliesslich das

Individuum aufzehrt und tötet, so ist dies doch derselbe Modus, als wenn ich dem Patienten eine Krankheit einimpfe, es ist eben eine Infektion; die Ausführung der Transplantation für sich kann doch nicht das Maassgebende sein.

Herr Dr. L. Michaelis hat bei mir im Krebsinstitut Krebse von Maus zu Maus übergeimpft, nicht indem er Stücke nahm, sondern indem er den abgeschabten Saft unter die Haut einspritzte. Ist dies Transplantation oder Ueberimpfung? Villemin hat schliesslich auch bei seiner Ueberimpfung der Tuberkulose eine Transplantation gemacht. Er hat nicht etwa sogleich einen Bacillus geimpft, sondern er hat Tuberkelmassen genommen und damit die Tuberkulosekrankheit von Tier auf Tier übertragen.

Die Einwendungen, welche bezüglich der Bedeutung einer Transplantation gemacht werden, haben aber noch einen anderen Sinn. Sie sollen beweisen, dass die Fortpflanzung des Krebses nur durch die Substanz des Krebses geschieht, und dass eben die Krebszelle die Ursache der Uebertragung ist. M. H., in dieser Weise könnte ich mit dem Ausdruck Transplantation einverstanden sein, aber auch nur in dieser Weise. Ich halte es für durchaus anerkannt — ich werde weiterhin noch einige Worte dazu hinzufügen — dass die Uebertragung des Krebses bis jetzt nur möglich gewesen resp. nachgewiesen ist durch Uebertragung der Zellen. Allein hiermit ist zunächst nur das Faktum anerkannt, dass durch Uebertragung der Zellen eine progressiv letale Krankheit geschaffen wird, welche das infizierte Individuum aufzehrt und den deletären Charakter einer bösartigen parasitären Krankheit hat.

Die beiden Herren, die hier vorgetragen haben, haben alle Einwände gegen die parasitäre Theorie hier reichlich vorgebracht. Es ist ebenso vieles gegen diese Einwände zu sagen. Vor allen Dingen verlangen wir Aerzte durch die Forschung eine Deutung, welche uns mehr oder minder vollständig über das aufklärt, was die charakteristische Besonderheit der Krebskrankheit ausmachen, ihre Malignität, und das fortdauernde, unaufhaltsame Wachstum, sowie die Ursachen, durch welche sie den Ergriffenen unvermeidlich zum Tode führen.

Eine Theorie, welche in ihrer Vollständigkeit jedenfalls sehr beachtenswert ist, wurde von Herrn Prof. Ribbert aufgestellt. Ich weiss nicht genau, ob sie noch ganz zu Recht besteht oder ob der Autor sie modifiziert hat, aber doch möchte

ich auch heute wieder an diese anknüpfen. Professor Ribbert, ein hochverdienter Arbeiter auf dem Felde der Krebsforschung, hat die Ansicht aufgestellt, dass bei den Epithelialkrebsen, von denen er ausgeht, durch irgend welche Eingriffe einige Zellen aus ihrer Verbindung gelöst werden und dass diese nun anfangen zu wuchern. Dies erklärt Ribbert nach einer Theorie, welche der verstorbene ausgezeichnete Histologe und Pathologe Professor Weigert aufgestellt hat. Weigert sagt: Wenn ein Gewebe aus verschiedenen Elementen zusammengesetzt ist, so bekommt dasselbe durch den Blutlauf eine bestimmte Menge von Nährstoffen, die nun verteilt werden in dem reziproken Maasse der Anziehung. Wenn aber von diesen verschiedenen Geweben eins oder das andere zugrunde geht oder atrophiert, dann bekommen die übrigen einen Ueberfluss von Ernährungsstoffen und fangen dann an, sich lebhaft zu vermehren resp. zu wuchern. Aehnliches können wir Aerzte alle Tage bei Muskelatrophien sehen. Wenn Muskeln atrophieren, dann hypertrophiert die Haut, und so fort. Dem entspricht die Ausführung Ribbert's, dass die Wucherungen der Epithelialzellen, auch der Krebszellen, sich aus einem verhältnissmässig geringen Eingriffe erklären lassen, und dass nun diese Wucherung fort und fort schreitet, in schrankenloser Weise, bis sie sich durchbricht durch alle Gewebe, Metastasen erzeugt und dadurch Erschöpfung und Tod herbeiführt.

Ich glaube nicht, dass wir hier von der Erklärung befriedigt sein können. Ich kann mir als Arzt nicht vorstellen, dass eine an sich normale Zelle, wenn sie anfängt zu wuchern, derartige deletäre Folgen hervorbringt, welche in progressiver Weise Tumoren bilden, Metastasen machen und schliesslich die Menschen hinmorden.

Nun aber, wenn ich noch hinzufüge oder noch darauf hinweise, dass diese Epithelzellen übertragbar sind und dass sie, wie die Beispiele von Hahn usw. lehren, dann wiederum dieselben malignen Tumoren erzeugen, so ist das m. E. nicht mehr etwas, was ich als eine Uebertragung normaler Zellen verstehen kann. Die Verbreitung des Krebses, der Fortschritt des Krebses, das Aufwachsen der Tumoren und das Verzehren des Körpers, an dem sie haften, weisen meiner Ansicht nach auf eine parasitäre Natur hin, auf Parasiten, welche innerhalb der übertragenen Krebszelle gelegen sind, und ich bin durchaus der Ansicht, dass nur die parasitäre Theorie alle die Erscheinungen und Wirkungen des Krebses erläutern kann.

Wenn nun, wie gesagt, von vielen Seiten die Anschauung angenommen und festgehalten wird, dass doch die Wucherung der übertragenen Epithelzellen für sich im stande sein können, weiterzuwachsen, Tumoren zu erzeugen und Metastasen zu bewirken: wie gestaltet sich die Sache nun, wenn wir die Konsequenzen davon noch weiter ziehen? Wenn die übertragene Zelle auf einem zweiten Individuum einen Krebs erzeugt und nun diese Zellen wiederum wuchern und wiederum Tumoren erzeugen, dann sind sie immer noch Fortpflanzungen der ersten Zellen, und sie werden wiederum übertragen auf andere mit den gleichen Eigenschaften — wie weit, das können wir nicht beurteilen. Dann ist eben die Krebszelle selbst zum Parasiten avanciert und wir brauchen freilich nun keine neuen Keime für die Krebsgeschwulst.

Können wir eine solche Vorstellung festhalten? Es müsste uns doch nachgewiesen werden — das könnten wir wohl verlangen — dass übertragene Zellen im zweiten Individuum lange wuchern und Tumoren erzeugen können, welche nicht bloss beständig sind, sondern auch übertragbar, und von hier wieder weitergehen. Nun sind die Transplantationen benigner Zellen in neuerer Zeit auch mehrfach gemacht worden. Soweit ich über diese Versuche orientiert bin, ist es allerdings gelungen, Tumoren (Poll u. A.) daraus zu züchten, aber diese Tumoren haben keinen Stand gehalten; und noch weniger weiss ich einen Fall, wo diese Tumoren wiederum weitergeimpft sind und wiederum Tumoren erzeugt haben. Das schrankenlose Wachstum und die Metastasenbildung hat man bei solchen Ursachen niemals erzeugt. Ich möchte auch noch auf die Versuche hinweisen, die im Krebs-Institut der ersten medizinischen Klinik von Herrn Leonor Michaelis mit grossem Eifer, mit grossem Fleiss und mit grösstem Geschick an Mäusen angestellt sind. Nach unserer Ansicht handelt es sich bei den Mäusen um Tumoren, welche dem Krebs so nahe stehen, dass fast alles an den Mäusen beobachtete auf den Krebs des Menschen mitbezogen werden kann. Auch Metastasen sind gelegentlich von diesen Tumoren erzeugt, und durch die mikroskopische Untersuchung als solche nachgewiesen worden.

Die Fortimpfung dieser Tumoren auf andere Mäuse geschieht, wie ich anerkenne, ebenfalls durch die Zellen des primären Tumors, wie das auch schon Prof. Jansen in Kopenhagen hervorgehoben hat. Es ist in diesem Gewebe nichts zu

sehen oder wenigstens bis jetzt nichts gefunden, was einem Parasiten gleicht, aber doch lässt es sich fortimpfen von einer Maus auf die andere, und, soweit ich nachgefragt habe, ist diese Fortpflanzung bereits bis zur fünften Generation gekommen. Nun, ich muss sagen, das ist etwas, was ich nur verstehen kann, wenn ich annehme, dass ein Parasit vorhanden ist, welcher innerhalb der Zelle wächst, sich vermehrt und welcher auch die Vermehrung der Zellen zu einem neuen Tumor vermittelt. Diese Theorie steht mit den von der pathologischen Anatomie entwickelten Tatsachen keineswegs im Widerspruch, und es ist nach meinen Begriffen die einzige, welche imstande ist, die Erscheinungen des Krebses beim Menschen zu erklären. Sie erklärt das unaufhaltsame Fortschreiten, die unaufhaltsame Wucherung der Zellen. Denn dafür haben wir doch genügend Beweise, dass, wenn Parasiten sich vermehren und wuchern, dass dann auch die Zellen, in denen sie leben oder mit denen sie leben, ebenfalls sich lebhaft vermehren. Diese Theorie leistet also so viel, dass sie die Verbreitung, die Uebertragung und die Erscheinungen des Krebses verständlich macht. Für den Menschen hat die Art der Uebertragung immer noch Schwierigkeiten, denn so deutlich, wie wir es bei den Mäusen sehen, ist die Uebertragung bei den Menschen doch nicht vorhanden, und der schwierigste Punkt der Krebsforschung bleibt noch übrig — nämlich die Frage nach der ersten Infektion, d. h. der ersten infizierten Krebszelle des Organismus. Wie kommt die erste Infektion (Inokulation), oder wie Sie es nennen wollen, wie kommt die Bildung der ersten Krebszellen zustande? Bis jetzt ist freilich keine andere Ursache für die Entwicklung des Krebses, als die Uebertragung von derselben Art, bestimmt experimentell nachgewiesen worden.

Man hat von verschiedenen Seiten die Ansicht aufgestellt, dass die ersten infektiösen Krebskeime durch Insektenstiche, durch Pflanzen oder durch eine Art Generationswechsel in den menschlichen Körper hineingelangen, ähnlich wie bei der Malaria, der Schlafkrankheit u. a. Aber erwiesen ist nichts derartiges, auch nicht wahrscheinlich gemacht. Trotzdem müssen wir nach dem heutigen Stand der Krebsforschung die Entwicklung des Krebstumors aus den gesunden Zellen des eigenen Körpers und deren gelegentliche Umwandlung zu Krebszellen zurückweisen. Der Krebs entsteht lokal, von einer bestimmten Stelle aus, das ist nicht mehr in Abrede zu stellen, und dass die Keime von

aussen in den Körper eindringen, ist mindestens sehr wahrscheinlich gemacht. Die so bestimmten Eigenschaften der Krebselemente machen es so unwahrscheinlich, dass es nahezu unmöglich erscheint, anzunehmen, dass sie direkt aus anderen normalen Gebilden desselben Körpers hervorgehen könnten.

Wir sehen Menschen an Krebs erkranken, wo wir mit keiner Wahrscheinlichkeit eine Uebertragung annehmen können. Nun habe ich schon auf die Epidemien von Krebsfällen hingewiesen, wobei die Krebskrankheit sich bei einzelnen Individuen unter dem Einfluss naher Berührung mit anderen Krebskranken zu entwickeln scheint. Aehnliches ist auch bei Tieren beobachtet worden, und zwar bei solchen, welche der nahen Berührung mit anderen längere Zeit ausgesetzt waren. Solche Fälle hat auch Herr L. Michaelis zitiert, dass Mäuse krebsig geworden sind, nachdem sie sich längere Zeit in einem Käfig, wo andere Krebsmäuse aufbewahrt waren, aufgehalten haben, und ähnliche Berichte sind auch von französischen Autoren mitgeteilt worden[1]); somit ist immerhin die Möglichkeit vorhanden, dass (auf sehr komplizierten Wegen?) in der Tat eine Uebertragung stattfindet. Wenn ich sage, komplizierten Wegen, so kann ich das doch noch nicht als ein erwiesenes Faktum hinstellen, sondern nur deshalb vermuten, weil wir wissen, dass die Uebertragung des Krebses von sehr vielen Zufälligkeiten und Besonderheiten abhängt, so dass der Ausdruck, dass der Krebs eine sehr penible und komplizierte elektive Eigenschaft hat, sich rechtfertigen lässt. Sie haben schon gehört, dass der Krebs von grauen Mäusen auf weisse Mäuse und umgekehrt schwer zu übertragen ist. Wir haben von Prof. Jansen Mäuse mit Krebs erhalten und einige andere Mäuse dazu. Bei diesen Mäusen aus Kopenhagen hat der Krebs sehr schnell und in grösserer Anzahl gehaftet, dagegen bei unseren Mäusen wenig, und die Differenz der Zahlen ist auch jetzt noch eine ziemlich erhebliche. Also hier walten Besonderheiten vor, welche darauf hinweisen, dass das Gedeihen der Krebsinfektion von sehr feinen Verschiedenheiten, wahrscheinlich chemischen Verschiedenheiten, abhängt. —

Wenn ich nun noch mit einigen Worten auf die histologisch-mikroskopischen Untersuchungen eingehen darf, so hat sich meine

1) Borrel hat mehrfach ähnliche Beobachtungen an Mäusen gemacht, und Loeb bei Ratten, die längere Zeit in einem Käfig geweilt hatten, in welchem mit Krebs behaftete Ratten gewesen waren.

Anschauung, dass die Parasiten des Krebses innerhalb der Zellen gesucht werden müssen, insoweit bestätigt gefunden, oder stützt sich darauf, dass seit einer Reihe von Jahren in den Zellen des Carcinoms eigentümliche Bildungen (Einschlüsse) vorgefunden sind, welche von einer Anzahl sehr achtungswerten Forschern für die Parasiten des Krebses erklärt wurden. Diese Einschlüsse haben eine grosse Literatur hervorgerufen. Sie sind schon von Virchow bemerkt und von ihm als Vacuolen, Zelldegenerationen u. a. m. bezeichnet worden. Diese Deutung hat im ganzen die Virchow-sche Schule beibehalten, und alle diese Einschlüsse für Vacuolen, Leukocyten, Lymphocyten, für degenerierte Kerne und andere Degenerationen erklärt, Herr von Hansemann hat vor einiger Zeit mit ganzer Bestimmtheit dahin ausgesprochen, dass er in allen diesen Einschlüssen nur solche Dinge erkennen kann, die Nichts mit Parasiten zu tun haben. Indess von anderer Seite ist doch mehrfach hervorgehoben worden, dass man hier Parasiten erkennen kann. Allerdings haben sich die meisten Autoren, welche in früheren Arbeiten für die Parasiten eingetreten sind, nicht weiter zur Diskussion gestellt, aber eigentlich zurückgezogen hat sich meines Wissens auch keiner. Ich habe mit Consequenz die Sache weiter verfolgt, und ich bin der Meinung, dass ich Bilder gefunden habe, histologische und mikroskopische Präparate, welche Einschlüsse der verschiedensten Art enthalten, die sich nicht mit den Deutungen vertragen, welche von seiten der pathologischen Anatomen ausgesprochen sind, und ich werde mir erlauben, Ihnen gleich einige solcher Bilder hier vorzuzeigen, möchte aber erst meine Deduktionen zu Ende führen.

Ich habe diese Einschlüsse, von welchen ich glaube, dass sie von den anderen Zelleinschlüssen gesondert beobachtet werden müssen, um sie zu charakterisieren, mit Vogelaugen verglichen.

Ich muss zuvor jedoch noch eine Bemerkung einschalten. Herr Prof. Orth hat angegeben, dass er sich zwar nicht ablehnend gegen die parasitäre Theorie verhalte, aber verlange, dass die Parasiten bestimmt charakterisiert und gezüchtet werden dass man mit ihnen einen Krebs erzeugen könne, und dass in jedem Stücke des Krebses dieser Parasit nachgewiesen werde. Diese Bedingungen kann ich allerdings nicht erfüllen, halte sie aber auch keineswegs für gerechtfertigt. Der Vergleich des problematischen Krebsparasiten mit dem Tuberkelbazillus ist auch in dieser Be-

ziehung nicht gestattet. Wenn ich annehme oder wenn ich behaupte, dass der Krebsparasit innerhalb der Krebszelle gelegen sein müsse, womit sich die histologische Struktur aller Uebertragungen und Metastasen erklärt, so ist es nicht gerechtfertigt, ohne weiteres anzunehmen, dass dieser Parasit ausserhalb der Krebszelle längere Zeit bestehen kann, noch viel weniger, dass er sich züchten lässt, und dass bei einem Tumor, der so langsam sich entwickelt, wie es der Krebs tut, alle Zellen gleichzeitig und gleichmässig belastet sein mussten. Auch das halte ich nicht für gerechtfertigt, vorauszusetzen, dass jede Krebsart einen besonderen Parasiten haben soll. Bei aller Hochachtung vor dem Urteil des Herrn Kollegen Orth kann ich seine absprechenden Einwürfe keineswegs für genügend gerechtfertigt erachten.

Die Zelleinschlüsse in Krebszellen sind schon von vielen Autoren beschrieben worden. Ich habe es bei meiner Untersuchung nicht für erforderlich gehalten, mich auf die Vorgänger zu berufen, weil sich nicht genau erkennen lässt, welche von diesen mannigfachen Einschlüssen sie im Auge behalten hatten, denn alle Einschlüsse können unmöglich für Parasiten genommen werden. Man muss die Einschlüsse zu unterscheiden suchen und damit auch die Diskussion präzisieren. Die einen haben alles und fast alles für parasitär erklärt, die Anderen, die Gegner wieder haben überall nur Leukocyten und Vakuolen gesehen. Auch in anderer Beziehung sind manche Autoren zu weit gegangen, indem sie Kulturen und Uebertragungen ausführten und dieselben als beweisend hinstellten. Dies wurde mit Recht von der Kritik zurückgewiesen. Aber ich fürchte, die Kritik schüttete auch das lebensfähige Kind mit dem Bade aus. Ich habe mich in der letzten Zeit auf die Deutung eines einzelnen solchen Einschlusses gar nicht mehr gestützt, sondern meine Stütze geht auf die gehäuften, in grösseren Mengen vorkommenden, anscheinend in Kapseln eingeschlossenen Bildungen, die ich als Parasiten in Anspruch nehme. Denn wenn man eine parasitäre Bildung nicht direkt demonstrieren, nicht isolieren und züchten kann, so wird verlangt eine Darstellung seiner Entwickelung, und diese kann ich wenigstens insofern geben, als ich finde, dass diese Gebilde (Vogelauge) grösser werden und in grösserer Zahl auftreten (in Vergleich mehrerer Präparate). Schliesslich stellen sie grössere Haufen in Kapseln eingeschlossen dar, welche vollgefüllt sind von

diesen Gebilden, die ich als Parasiten auffasse. Ich will die Bemerkung hinzufügen, dass ich mich in der letzten Zeit gar nicht näher darüber ausgesprochen habe, welcher Natur diese Parasiten sein mögen, auch nicht das Wort gebraucht habe, dass ich sie für Amöben halte. Ich habe nur gemeint, wenn wir forschen wollen, müssen wir eine bestimmte Idee haben, wir können auf diese Idee losgehen, ohne sie nachher hartnäckig festzuhalten. Die von mir bezeichneten Bildungen, die ich besprochen habe, sind durchschnittlich runde oder rundliche (mikroskopische) Körperchen mit einem zentralen Punkte, aber sie entwickeln sich zu grossen Haufen, die in der Substanz der Zellen, in das Protoplasma der Epitheliomzellen eingebettet liegen, und zwar ganz fest. Sie können meiner Ansicht nach schon deshalb nicht mit Leukocyten verglichen werden, weil sie fest eingebettet in dem Protoplasma der Zellen liegen. Nun habe ich noch in zwei Präparaten von Carcinom innerhalb der Tumor-Zellen Stellen gefunden, wo die blasigen Räume (Kapseln), in welchen ich an anderer Stelle desselben mikroskopischen Präparates zahlreiche (vogelaugenartige) Körperchen gefunden hatte, geplatzt waren und ihren Inhalt, die rundlichen Körperchen, nach aussen entleert hatten. Der eine Fall betrifft das Carcinoma mammae bei einer trächtigen Katze, welche nach der Entbindung bald gestorben war. Die mikroskopischen Präparate, von Dr. Loewenthal mit aller Sorgfalt und Sachkenntniss angefertigt, zeigten an verschiedenen Stellen recht zahlreiche Tumorzellen, welche mit zahlreichen Körperchen (Vogelaugen) angefüllt waren. An zwei Stellen dieser Schnitte fand sich inmitten derselben je ein Loch von sehr beträchtlicher Grösse, grossenteils von scharfem Rande umgrenzt (ohne reaktive Leukocytenbildung in der Umgebung) wohl aber lagen direkt am äusseren Rande dieser Lücke zahlreiche rundliche vogelaugenartige Zellen in Haufen beisammen. In einem anderen Schnitte lagen grosse Mengen derselben Körperchen inmitten eines Drüsenganges der Mamma, welcher intaktes Epithel der Wandung enthielt. Diese scheinen an einer anderen Stelle aus einer geplatzten Kapsel in den Drüsengang ergossen zu sein. Endlich an einer dritten Stelle lag fest inmitten des Zellprotoplasma eingebettet eine grosse intakte Kapsel, welche die typischen „Vogelaugen“ dichtgedrängt in grosser Zahl enthielt.

In dem zweiten Präparat von einer Frau, die einem Uterus-

krebs erlegen war, und p. m. mehrere Metastasen in der Bauchhöhle aufwies, haben wir ebenfalls in den Tumorzellen in grosser Anzahl die von mir geschilderten vogeläugigen Körperchen gefunden, dann auch wieder andere Vakuolen, daneben eingeschlossene Leukocyten, das will ich durchaus nicht leugnen, ich will auch auf die vereinzelten eingesprengten blasigen Gebilde gar keinen entscheidenden Wert legen. Dann aber finden sich auch hier in grösseren Kapseln eine sehr grosse Anzahl dieser Körperchen mit ihren centralen Punkten enthalten. Sie sind gezeichnet worden. Die eine Kapsel ist noch klein, die andere ist ziemlich gross und enthält eine grosse Anzahl von jenen Körperchen, welche die Protoplasmafärbung haben, und endlich finden Sie eine grosse Zelle, welche eigentlich von diesen Körperchen vollkommen ausgefüllt ist. Der Kern ist an die Peripherie gedrückt, die in der Zelle eingeschlossene Kapsel ist durchgebrochen, und aus der Oeffnung der geplatzten Kapsel ergiessen sich nach aussen in grosser Anzahl diese kleinen Körperchen, die also einzeln frei daliegen am äusseren Rand der Mutterzelle, einzeln der Beobachtung zugänglich.

Ich möchte zu dieser Darstellung noch einige Mäusepräparate demonstrieren, die Herr Michaelis zeigen wird.

Unsere Untersuchungen im Krebsinstitut hatten sich nicht bloss auf das Mikroskopisch-Histologische beschränkt, sondern wir haben auch chemische Uutersuchungen gemacht, die von Herrn Dr. Wolff, Herrn Blumenthal und Herrn Bergell ausgeführt worden sind. Diese führten zu dem nicht unwesentlichen Resultat, dass die Substanz der Krebse sich von der Substanz anderer Zellen wesentlich unterscheidet. Erstens hat Herr Dr. Wolff nachgewiesen, dass das schwarze Pigment der melanotischen Krebse durchaus ein anderes ist, als es im menschlichen gesunden Körper vorkommt. Zweitens ist nachgewiesen, dass sich das Verhältnis der Albumosen zu den Albuminsubstanzen gegen die normalen Verhältnisse ändert, dass insbesondere Körper gefunden werden, die in dem Gesunden bisher nicht gefunden sind, und endlich, was wohl das Interessanteste ist, dass die Zellen des Carcinoms leichter zerstörbar sind als die gesunden Epitheliomzellen. Sie werden von den Verdauungssäften leichter zerstört, aber dabei besteht wieder die Verschiedenheit, das Pepsin greift sie weniger an, während das Pankreatin, das Trypsin sie viel schneller löst in dem Zustand der Autolyse, als die normalen

Zellen, endlich ist in den Krebszellen von Herrn Blumenthal ein Ferment gefunden worden, welches die Eigentümlichkeit hat, dass es nicht bloss das Eiweiss und die Substanz der eigenen Zelle, sondern alle Körperzellen in starker Lösung vollständig zur autolytischen Lösung bringt, während die gewöhnlichen Zellen gewöhnlich ein Ferment enthalten, welches nur das eigene Eiweiss der Zelle autolytisch zu lösen imstande ist. Somit hat dieses neue Ferment die Eigenschaft, alle Zellen in gleicher Weise zu lösen.

Ich schliesse hiermit meinen Vortrag.

Erklärung der Abbildungen auf der angeschlossenen Tafel.

I.

Mikroskopische Präparate aus dem Mamma-Careinom bei einer trächtigen Katze.

Figur b zeigt inmitten des Protoplasma einer Tumorzelle einen grossen rundlich angeordneten Haufen dicht zusammenliegender vogelaugenähnlicher Körperchen von nahezu gleicher Grösse (nicht von einer Kapsel umsehlossen). Links oben zwei grosse Löcher $\beta\beta$ fast ohne Inhalt (daraufliegend Kerne) dicht am oberen Rande des einen und am unteren Rande des anderen Loches eine grosse Anzahl zusammengehäufter Körperchen γ (aus der geborstenen Kapsel herausgefallen).

Figur a. Aehnliehe Zelle mit zwei Löehern (α und β), am Rande des einen bei α ein grossor plattgedrückter Kern. Unterhalb des zweiten Loehes β dicht am Rande zahlreiche Körperehen von versehiedener Grösse — die oberen plattgedrückt.

Figur e. Zwei analoge grosse Löcher in den Tumorzellen, am Rande rechts α grosser plattgedrückter Kern. Links neben und unter dem grossen rundlichen Loche zahlreiche dichtgehäufte Körperehen von verschiedener Grösse, deutlieh mit zentralem punktförmigem Körperchen.

Figur d. Zusammenliegende Tumorzellen, analog einem Drüsengange gruppiert. Links unten bei M. eine Zelle mit Mitose. Zwischen den Kernen der Tumorzellen liegt eine grosse Anzahl rundlicher Körperchen mit zentralem Punkt, entsprechend den analogen in Fig. a, b, c. Diese Körperchen bilden einen zusammenhängenden Haufen wie aus einer durchbrochenen Kapsel herausgefallen.

II.

Die mikroskopischen Schnittpräparate (von einer Frau, die an Carcinoma uteri gestorben war).

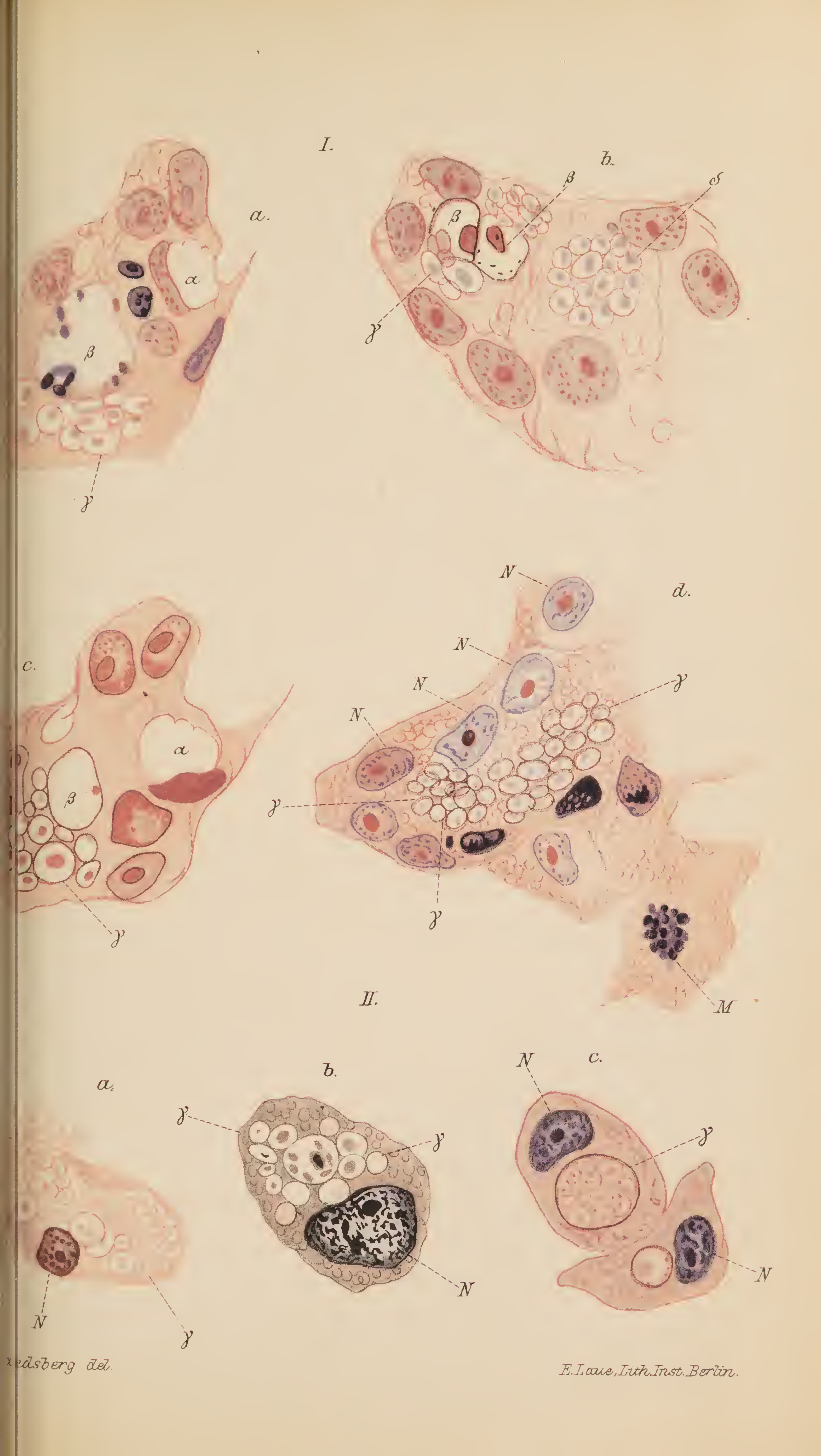
In der nach reehts gelegenen Zelle c findet sich eine grosse runde, mit seharfgezeichneter Kontur umschlossene Kapsel, welche eine grosse Anzahl der runden Körperchen, alle mit Zentralpunkt dicht zusammengedrängt enthält.

Zelle b. Tumorzelle mit grossem Kern N. Im Protoplasma zahlreiche Körperchen von versehiedener Grösse, meist mit Zentralpunkt,

eingeschlossen, in der Mitte ein grösseres Körperchen mit schwärzlich gefärbtem Zentralpunkt, in dessen Umgebung mehrere rötliche Punkte (Schollen).

Zelle a. Grosse Zelle mit dem an die Peripherie gedrängten Kern N. Das Zellprotaplasma ist ebenfalls zu einer relativ schmalen Schicht zusammengedrückt. Die Hauptmasse im Innern der Zelle ist durch eine grosse Anzahl der qu. Körperchen gebildet, welche einen dicht gedrängten Haufen bilden; eine Andeutung von Kapseln im oberen Teil. An den linken Ende der Zelle ist diese selbst und die etwa bestehende Kapsel geborsten und es ergiessen sich zahlreiche Körperchen nach aussen, welche in ihrer charakterischen Gestaltung präzis sich darstellen.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.


I.
a.
α
β
γ
b.
β
β
δ
γ
c.
α
β
γ
d.
N
N
N
N
γ
γ
γ
M
II.
a.
N
γ
b.
γ
γ
N
c.
N
γ
N
edsberg del.
E. Laue, Lith. Inst. Berlin.